

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

1969

THESE

118

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

RUET née DUFRENOY France

Née le 2 Mars 1940 à EAUBONNE (Seine et Oise)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 1969

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES

de la

DOXYCYCLINE

EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE RESPIRATOIRE DE L'ADULTE

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. COURY

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

17-2E

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THESE

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

RUET née DUFRENOY France

Née le 2 Mars 1940 à EAUBONNE (Seine et Oise)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES

de la

DOXYCYCLINE

EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE RESPIRATOIRE DE L'ADULTE

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. COURY

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CAEROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREX (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÆPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^e CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	
Beaujon.	LORTAT-JACOB (J.-L.)
—	BAUMANN (J.)
Cochin	LÉGER (L.)
Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtriers.	SICARD (A.)
Tenon.	OLIVIER (Cl.)

	MM.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie).	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Froussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Eicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat).	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHEZ (G.)	
— —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	GAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (C.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECAL (P.) HADZENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)
Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque.
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine. M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs { Mme FORGET (F.),
Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires { Mmes CONTEY (J.),
Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ATTENTION

Ne pas omettre, dans chaque exemplaire de thèse, l'impression, après les conclusions, du **permis d'imprimer**. Le dépôt des **105** exemplaires (formats in-8° imprimé ou in-4° dactylographié) est effectué à la Bibliothèque qui en délivre reçu autorisant la consignation pour l'examen.

Les thèses, exceptionnellement dactylographiées en **6** exemplaires (dépôt provisoire sous réserve de l'impression ultérieure avant remise du diplôme de doctorat) ou en **105** exemplaires (dépôt définitif), doivent être de format in-4°, agrafées, paginées, recouvertes d'une chemise et comporter la même présentation. (Circulaires ministérielles du 5-1-1943 et du 23-7-1952).

Les exemplaires non conformes **ne sont pas admis au dépôt**.

A mon mari,

A ma famille.

A mes amis,

A mes collègues.

A Monsieur le Professeur CH. C O U R Y ,
Médecin des Hôpitaux de PARIS,
Professeur titulaire de la Chaire d'Histoire
de la Médecine et de la Chirurgie,

Qui nous a apporté avec générosité
ses conseils éclairés et son étroite colla-
boration dans la rédaction de cette thèse ,
dont il nous a fait l'honneur d'accepter la
Présidence,

Avec notre profond respect.

A Monsieur le Docteur G. B E R T H E T
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Saint Camille ,

A Monsieur le Docteur F. D U B O U R G,
Médecin-Assistant de l'Hôpital St Camille,

Qu'ils trouvent ici l'assurance
de notre sincère gratitude
pour leur collaboration .

Aux Docteurs

L. F E R R A B O U C ,

Professeur au Val de Grâce ,

P. Z I R A H ,

Qui nous ont apporté leurs conseils
et ont mis à notre disposition
le service bibliographique des
Laboratoires PFIZER - CLIN,

Avec notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur LACOURBE

Médecin de l'Hôpital de l'Université de PARIS,

Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueuse
considération.

A Monsieur le Professeur Agrégé F. D U B O I S

Ancien Chef de Clinique à la Faculté,

Chirurgien de l'Hôpital de l'Université de P A R I S,

Qu'il reçoive ici le témoignage
de notre vive reconnaissance
pour l'enrichissante année
passée dans son Service .

Aux Docteurs :

A. DURANTEAU,

P. MORISOT,

C. CAPELLE,

B. ELIET,

Avec notre profonde considération.

INTRODUCTION

L'important groupe des Tétracyclines, dont les premières mises au point pharmacologique et expérimentale et l'utilisation clinique sont actuellement déjà anciennes, n'a cessé, depuis 1945, de s'accroître.

Nous nous sommes adressé pour cette étude à la nouvelle venue du groupe :

LA DOXYCYCLINE .

I.- LES T É T R A C Y C L I N E S

C'est, en effet, en 1945 que fut découvert, par B.M. DUGGAR, après de longues recherches effectuées dans le Laboratoire LEDERLE de l'American Cyanamid, le premier antibiotique du groupe des Tétracyclines : la CHLORTETRACYCLINE, isolée du *Streptomyces Aureofaciens*. Elle fut commercialisée, en 1948, sous le nom d'AUREOMYCINE.

En 1949, J.H. KANE, A.C. FINLAY et B.A. SOBIN obtinrent le second antibiotique du groupe : l'OXYTETRACYCLINE, isolée du *Streptomyces Rimosus* et commercialisée, en 1950, sous le nom de TERRAMYCINE.

En 1953, on s'efforça d'identifier la substance fondamentale de cette famille déjà grandissante des Tétracyclines. Elle fut obtenue par synthèse partielle de la CHLORTETRACYCLINE, puis à partir du *Streptomyces Viridens*.

Mac CORMICK, en 1957, isola la DEMETHYL CHLORTETRACYCLINE du *Streptomyces Aureofaciens*.

C'est en 1958 qu'HOECHST isola la PYRILIDONE METHYL TETRACYCLINE ou REVERIN.

En 1961 enfin, fut isolée pour la première fois par BLACKWOOD la METHYLENE CYCLINE commercialisée sous le nom de RNDOMYCINE.

C'est dans cet ordre chronologique que furent utilisées les différentes Tétracyclines.

II.- LA DOXYCYCLINE

Mise au point en 1962, aux U.S.A., par SCHAH Von WITTENAU et ses collaborateurs, par synthèse à partir de la METHYLENE-CYCLINE, la DOXYCYCLINE fut commercialisée sous le nom de VIBRAMYCINE.

Les résultats de trois années d'expérimentation chez l'animal justifiaient son introduction en clinique.

La première étude sur le comportement et la distribution de la DOXYCYCLINE chez l'homme fut publiée, en 1966, par J. FABRE, J.S. PITTON et J.P. KUNZ.

Notre étude va tendre à définir la place de la DOXYCYCLINE dans le groupe des Tétracyclines par :

- sa structure chimique,
- l'expérimentation pré-clinique mettant en évidence ses caractères chimiques, son activité antibactérienne dans les milieux biologiques et les phénomènes de résistance spontanée à la DOXYCYCLINE,
- les résultats de l'utilisation clinique chez 45 malades, permettant l'étude de son efficacité et de sa tolérance.

Les indications thérapeutiques découlent de cette étude clinique.

LA DOXYCYCLINE

- CARACTERES CHIMIQUES, PHYSIQUES et BACTERIOLOGIQUES
- METABOLISME
- ETUDE TOXICOLOGIQUE

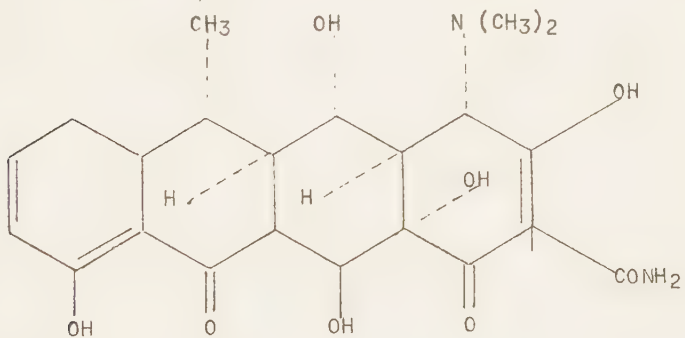
=====

1.- STRUCTURE CHIMIQUE

" DOXYCYCLINE " est le nom commun de l'alpha - 6 - deoxy - oxytetracycline.

Elle est obtenue de la manière suivante : des cultures de *Streptomyces rimosus* est extraite l'oxytetracycline . Cet antibiotique fungique subit ensuite une chloruration, une réduction, une réduction déchloruration, qui conduit à la méthylène-cycline. Celle-ci subit alors une hydrogénation catalytique qui aboutit à un corps nouveau, la DOXYCYCLINE.

Sa formule développée est la suivante :



II.- PROPRIETES PHYSIQUES

Le poids moléculaire de la DOXYCYCLINE est de 513.

Elle est utilisée en thérapeutique sous forme de hyclate, c'est-à-dire d'un Chlorhydrate particulier, cristallisé avec une demi-molécule d'eau et une demi-molécule d'éthanol.

C'est une poudre micro-cristalline jaune clair, hydrosoluble, stable lorsqu'elle est maintenue à l'abri de la lumière et à la température ordinaire.

III.- ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

Etudiée particulièrement par ENGLISH aux Etats-Unis, par WILLIAMSON en Angleterre, par MONNIER en France, la DOXYCYCLINE s'est révélée comme un antibiotique à très large spectre, rappelant celui des Tétracyclines mais s'en distinguant nettement par certains caractères qui, dès le début, permettaient d'en attendre une activité thérapeutique supérieure.

A.- ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE IN VITRO

La DOXYCYCLINE est active in vitro sur la quasi-totalité des cocci et des bacilles Gram positifs et Gram négatifs, ainsi que sur les spirochètes, les rickettsies et les gros virus : c'est là le spectre des tetracyclines ; mais elle est active sur ces germes à des concentrations minimales inhibitrices souvent très inférieures à celles rencontrées avec les autres antibiotiques de ce groupe.

C'est ainsi que WILLIAMSON, prenant pour étalon la TETRACYCLINE, a pu établir le tableau suivant (Cf. Tableau 1)

Dans ce tableau, on remarque, en particulier, que 25 souches de staphylocoques (*S. aureus*) sont sensibles à des concentrations égales ou inférieures à 0,06 mcg/ml de DOXYCYCLINE alors que, parmi elles, trois seulement sont sensibles à des concentrations de 0,06 mcg/ml de Tetracycline.

SOUCHES	ANTIBIOTIQUES	NOMBRE de SOUCHES ETUDIEES	Répartition des souches selon leur sensibilité Concentration minima inhibitrice en mcg/ml												
			0, 015	0, 03	0, 06	0, 12	0, 25	0, 5	1	2	4	8	16	32	64
Staph. aureus	TETRACYCLINE	93			3	23	22	3		1	2		39		
	VIBRAMYCINE		3	5	17	22	4		4	7	7	14	10		
Strept. pyog	TETRACYCLINE	43				3	3	1	1		1	7	19	8	
	VIBRAMYCINE			1	2	3	2			10	13	12			
Esch. Coli	TETRACYCLINE	99				1		5	44	21	1	2	4		2
	VIBRAMYCINE					1	2	12	36	15	13	1	2	8	
St. us	TETRACYCLINE	46								1		1	1	3	4
	VIBRAMYCINE									1	2			3	4
Pseudomas aruginosa	TETRACYCLINE	13									4	4	3	1	
	VIBRAMYCINE									1	4		5	2	

T A B L E A U N ° 1

De même, MONNIER, BOURSE et ONFRAY, étudiant les concentrations minimales inhibitrices de la VIBRAMYCINE sur 21 souches représentant les principales espèces pathogènes pour l'homme et les comparant à celles de la TETRACYCLINE, de la DEMETHYL-CHLORTETRACYCLINE et de la METHYLENE CYCLINE, mettent en évidence une action constamment plus intense de la VIBRAMYCINE. (Cf. Tableau 2).

On remarque que l'activité bactériostatique de la DOXYCYCLINE est sur presque toutes les souches bien plus élevée que celle des tetracyclines prises en comparaison.

Poursuivant leur étude, MONNIER et ses collaborateurs ont soumis à ces mêmes antibiotiques 1169 souches bactériennes isolées à partir de malades hospitalisés, dont 589 souches de Staphylocoques à coagulase positive, ce qui est un caractère important de pathogénécité, et producteurs de pénicillinase, ce qui témoigne de leur résistance au premier découvert des grands antibiotiques. Trois cents de ces souches avaient été isolées en 1953 et 1954; 289 l'avaient été entre 1963 et 1966.

Sur l'ensemble de ces souches, la VIBRAMYCINE déploie une activité supérieure mais - fait encore plus intéressant - cette supériorité est particulièrement accusée sur les souches les plus récemment recueillies et qui sont précisément les plus résistantes.

L'inhibition par la VIBRAMYCINE de la coagulase produite par le Staphylocoque doré a été soulignée par d'autres auteurs, en particulier PEZZI, RENZINI et SIMONETTI, de l'Institut microbiologique de l'Université de ROME.

On peut conclure que la DOXYCYCLINE échappe en partie aux phénomènes de résistance croisée entre antibiotiques de même famille chimique.

L'intérêt soulevé par l'importante étude des auteurs toulousains ne se borne pas aux staphylocoques. Des essais du même ordre ont montré une supériorité constante sur les streptocoques bêta - hémolytiques, sur les acinetobacter, sur les pneumobacilles (*Klebsiella pneumoniae*), les colibacilles (*Escherichia Coli*) les enterobactéries, les pseudomonas. Sur les proteus et les salmonelles, son activité est identique à celle des "cyclines" classiques.

S O U C H E S	C. M. I. (mcg/ml)			
	V	T	D M C T	M C
Staphylococcus Oxford (IP)	0,1	0,4	0,4	0,4
Streptococcus pyog. (bêta)	0,002	0,005	0,1	0,2
Streptococcus alpha (80.370)	1,6	6,25	6,25	6,25
Streptococcus fecalis (3534)	0,4	1,6	1,6	1,6
Corynebacterium diptheriae (IP)	0,05	0,1	0,1	0,1
Bacillus anthracis (IP 552)	0,1	0,4	0,4	0,4
Bacillus cereus (ATCC)	0,05	0,4	0,8	0,4
Bacillus subtilis (ATCC 6633)	0,1	0,4	0,8	0,4
Listeria monocytogenes	0,1	1,6	1,6	0,4
Moraxella A T	6,25	50	25	50
Neisseiria catarrhalis (IP)	0,2	1,8	3,1	3,1
E. Coli 0111 B4 (61056)	0,8	3,12	6,25	6,25
Aerobacter (S 228)	6,25	6,25	6,25	12,5
Klebsiella pneumoniae (61010)	1,6	6,3	6,25	6,25
S. Typhi 53825	0,8	1,6	1,6	1,6
S. Typhi murium (I P)	1,6	3,1	3,1	6,25
S. Enteritidis (I P)	0,8	3,1	1,6	3,1
Shigella sonnei (IP85.144)	0,8	3,1	3,1	3,1
Shigella flexnerii V (IP)	0,8	3,1	1,6	3,1
Ps. aeruginosa (322.356)	25	100	100	100
Proteus mirabilis (6538)	50	100	100	100

T A B L E A U N° 2

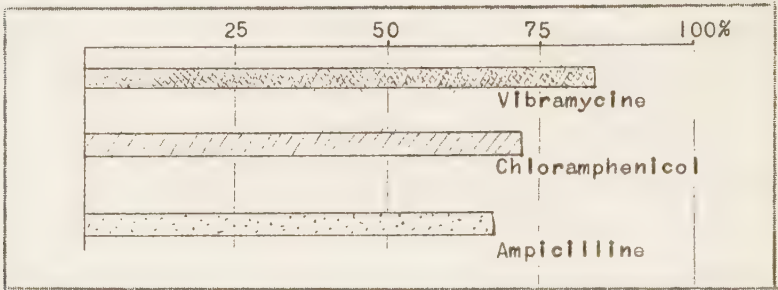
V = Vibramycine

D M C T = Demethylchlortetracycline

T = Tetracycline

M C = Methylenecycline

Voici, en outre, un tableau donnant les pourcentages de sensibilité, sur 1.644 souches de staphylocoque doré, de trois antibiotiques (DIMMLING) : (Cf. Tableau N°3)



T A B L E A U N ° 3

Il serait fastidieux de relater les très nombreux travaux effectués sur l'activité bactériostatique de la VIBRAMYCINE in vitro et dont les résultats sont très voisins de ceux qui viennent d'être cités. Il est plus intéressant de voir à quel point ces données sont confirmées par l'étude du pouvoir protecteur de la DOXYCYCLINE vis-à-vis d'infections expérimentalement créées sur des animaux de laboratoire.

B.- ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE IN VIVO

ENGLISH inocule à la souris par voie intra-péritonéale des cultures de Streptococcus pyogènes, de Pasteurella multocida, de Staphylococcus aureus. Il utilise des doses variant de 1 D L 100 à 10 D L 100, c'est-à-dire de 1 à 10 fois le nombre de germes capables de tuer 100 % des souris utilisées. Il administre à ces animaux, par voie orale, soit avant, soit après l'inoculation des germes, divers antibiotiques à diverses doses et observe le nombre de survivants dans chaque série d'expérience .

Il compare ainsi la VIBRAMYCINE à la METHYLENE CYCLINE, à la DEMETHYL CHLORTETRACYCLINE et à la TETRACYCLINE.

Lorsqu'il donne des antibiotiques avant le début de l'infection, la DOXYCYCLINE se montre très supérieure aux deux autres drogues : son pouvoir prophylactique est donc le plus persistant. C'est ainsi que, contre le Staphylocoque doré, une dose de 12,5 mg/kg de DOXYCYCLINE, administrée 8 heures avant l'inoculation du germe, protège 72 % des souris, alors que la METHYLENE CYCLINE en protège 15 %, la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE 10 % et que la tetracycline ne laisse aucun survivant.

Lorsque les antibiotiques sont administrés après le début de l'infection, les résultats sont encore très nettement en faveur de la DOXYCYCLINE. Par exemple, une infection par Staphylococcus Aureus traitée par 12,5 mg/kg de VIBRAMYCINE administrés une demi-heure après l'inoculation, fait survivre 87 % des animaux alors que, dans les mêmes conditions, la METHYLENE CYCLINE et la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE n'en protègent que 54 % et la TETRACYCLINE 15 %.

Ces expériences mettent en évidence l'action à la fois intense, immédiate et prolongée de la DOXYCYCLINE.

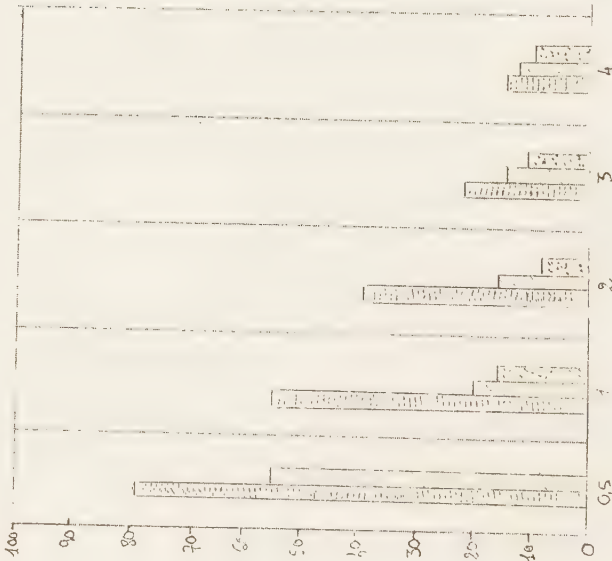
Une autre façon de procéder consiste à chercher les doses capables de protéger 50 % des animaux inoculés (D P 50). Le tableau ci-après en expose les résultats :

Germe pathogène	D P 50 en mg/kg par voie orale		
	DOXYCYCLINE	TETRACYCLINE	D.M.C.T.
Strept.pyogenes (8668)	4,8	9,2	15
Strept.pyogènes (C203)	1,6	6,25	6,7
Staph.aureus (5 mp)	2,55	5,81	6
E. Coli (226)	47	106	98

T A B L E A U N° 4 - Evaluation comparative de la dose protectrice 50 d'une infection aigue expérimentale chez la souris par la DOXYCYCLINE, la TETRACYCLINE et la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE.

Ajoutons un tableau résumant une autre expérience de ENGLISH et LYNCH (Tableau N°5)

Agent pathogène : Straph. aureus
 % d'animaux vivants après quatre jours



Temps en heures depuis l'inoculation jusqu'à l'administration de la drogue

Dose orale (mg/kg)
 Doxycycline 6,25
 D.M.C.T. 12,5
 Tétracycline 12,5

Dose orale (mg/kg)
 Doxycycline 12,5
 D.M.C.T. 50
 Tétracycline 50

1° - Des centaines de souris furent inoculées avec une quantité de bactéries qui était connue comme mortelle sans traitement (Staphylococcus aureus et Past.multocide) : les deux groupes furent tenus séparés.

2° - Une demi-heure après l'inoculation mortelle, quatre groupes de chacun six souris furent constitués parmi les animaux des deux catégories et un antibiotique fut administré par la bouche aux doses indiquées dans le tableau.

3° - Le même traitement fut institué une heure après l'inoculation mortelle et à des intervalles indiqués ci-dessus.

4° - Après quatre jours, les animaux survivants furent dénombrés.

IV.- METABOLISME

A.- ABSORPTION ET DIFFUSION

La mesure des taux sanguins d'un antibiotique administré par voie buccale prouve son absorption par la muqueuse digestive, la rapidité de cette absorption, et permet de déterminer le temps de présence de l'antibiotique dans le sang.

Mais c'est surtout la mesure des taux tissulaires qui permet de présumer de l'efficacité du produit dans l'infection de tel ou tel organe.

Les taux sériques et tissulaires de la VIBRAMYCINE ont fait l'objet de travaux poursuivie par ENGLISH aux Etats - Unis, WILLIAMSON en Grande-Bretagne, MONNIER en France, et FABRE en Suisse, travaux dont les conclusions méritent d'être retenues.

1.- TAUX SANGUINS

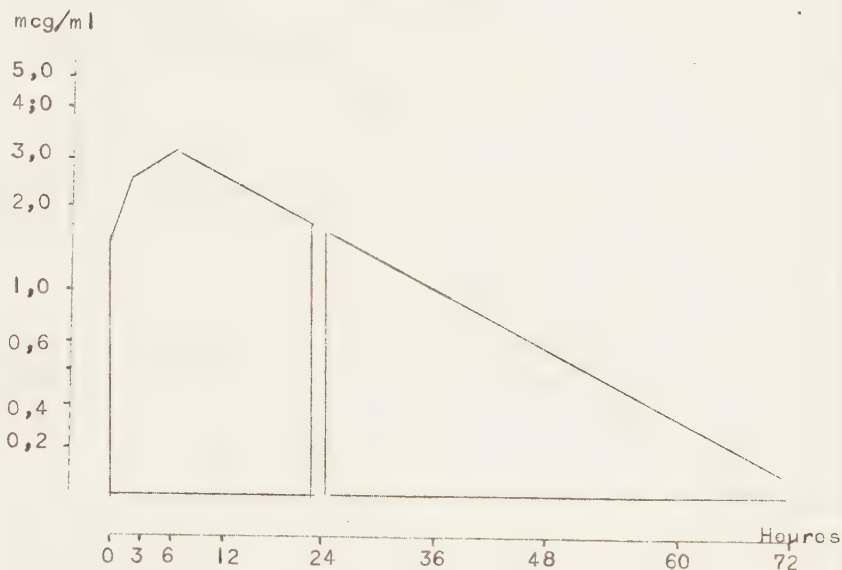
Les taux sanguins fournis par la DOXYCYCLINE prise par voie orale, à dose unique, sont précoces, élevés et prolongés.

FABRE et ses Collaborateurs, chez de jeunes adultes, obtiennent, après une prise de 200 mg, des chiffres objectivés par la courbe suivante (Tableau N°6).

Dès la première heure, les taux sanguins atteignent 1,5 mcg/ml pour s'élever jusqu'à 2,6 mcg/ml à la deuxième heure ; le maximum se situe autour de 3 mcg/ml entre 2 heures 1/4 et 9 heures. Les concentrations s'abaissent ensuite très lentement et 24 heures après la prise, elles sont encore à 1,45 mcg/ml, c'est-à-dire très largement au-dessus des taux bactériostatiques. Ce n'est que 48 h. après la prise que la concentration sanguine passe au-dessous de ces taux. Ces résultats ont été obtenus par tous les auteurs : ils laissaient prévoir la possibilité de la prise unique journalière, ce qui fut confirmé lors de l'expérimentation de thérapeutique clinique.

TAUX SÉRIQUES APRÈS ADMINISTRATION D'UNE
DOSE UNIQUE DE 200mg DE VIBRAMYCINE

Moyenne de 6 sujets

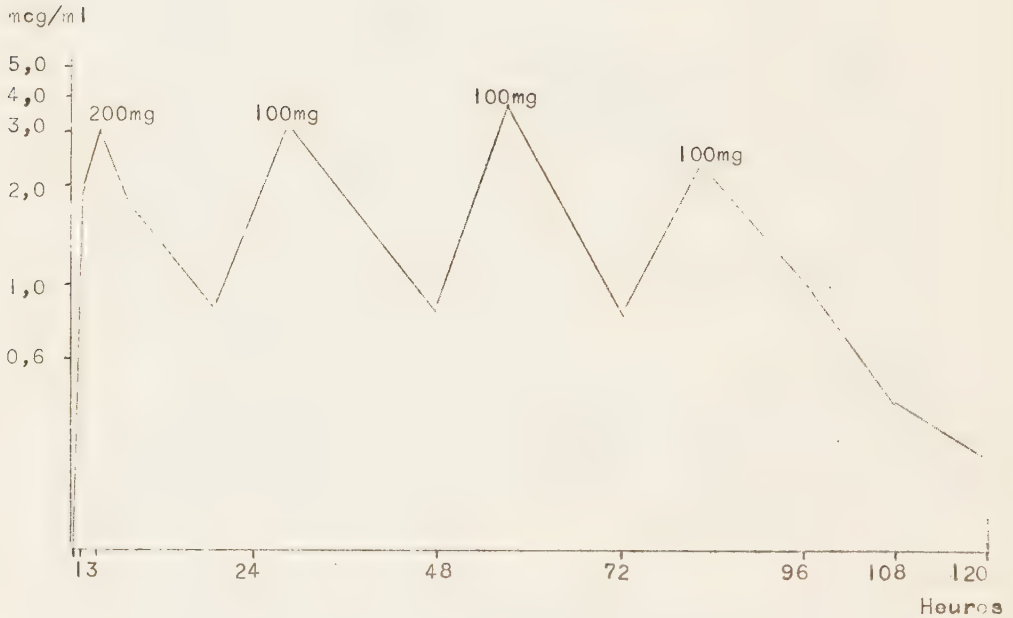


T A B L E A U N° 6

Les taux, ainsi que le précise WILLIAMSON, peuvent être majorés à la faveur d'une posologie accrue ; ainsi une dose unique de 400 mg de DOXYCYCLINE donne à la 24ème heure un taux sanguin de 2,30 mcg/ml. Le taux sanguin s'élève presque proportionnellement à la dose, ce qui n'est pas le cas avec les autres antibiotiques à large spectre.

La prolongation dans le sérum de concentrations élevées explique que, lorsqu'une première dose de 200 mg est suivie de doses quotidiennes de 100 mg, des taux constamment bactériostatiques se maintiennent dans le sang à l'égard de la plupart des germes pathogènes. C'est ainsi que, sur 10 sujets, DIMMLING obtient des résultats qu'il exprime dans la courbe suivante : (Tableau N°7)

LE TAUX SE TIENT DÈS LE DEUXIÈME JOUR
ENTRE 1 et 4 mcg/ml



T A B L E A U N° 7

Une courbe identique montre qu'avec 200 mg par jour, le taux se tient dès le deuxième jour entre 1 et 5 mcg/ml.

Il convient de souligner que des concentrations sériques équivalentes ne seraient obtenues par voie orale que par des doses six fois plus fortes de DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE et 10 fois plus fortes de TETRACYCLINE (HIRSCH et FINLAND).

Cette courbe permet aussi de constater que l'élimination de l'antibiotique est suffisante pour éviter toute accumulation.

On a été conduit ainsi à mesurer le temps de demi-vie, c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre le moment où la concentration est maximale dans le sérum et celui où elle est diminuée de moitié.

Elle a été trouvée très élevée et très largement inférieure à celle des autres antibiotiques du même groupe, par tous les auteurs (WILLIAMSON, FABRE, ROSENBLATT et BARRET).

Le taux de décroissance de DOXYCYCLINE dans le sérum est donc très faible, environ 3 % par heure.

2.- TAUX TISSULAIRES

Leur valeur est capitale en ce qui concerne les possibilités thérapeutiques d'un antibiotique. La DOXYCYCLINE a été étudiée chez l'animal mais aussi chez l'homme, à l'occasion d'exérèses chirurgicales effectuées sur des patients traités par le produit.

- C h e z l ' a n i m a l :

Sur le chien en particulier, après administration d'une dose orale de 7,5 mg/kg, on a obtenu, avec la DOXYCYCLINE, les résultats suivants, comparés à ceux de la DEMETHYLCHLORTETRA-CYCLINE, administrée à la dose de 15 mg/kg (SCHACH VON WITTENAU et DELAHUNT) (Tableau N° 8) résultats confirmés par les expériences de CAHEN et Coll.

Fait important, c'est dès la troisième heure que des taux bactériostatiques sont obtenus dans les tissus ainsi que le montre le Tableau N°9.

- C h e z l ' h o m m e :

Les examens de divers organes prélevés lors d'interventions chirurgicales sur 25 sujets ont permis à FABRE et Collaborateurs une mesure des concentrations sériques et tissulaires de DOXYCYCLINE.

Les concentrations tissulaires s'échelonnent entre 1,05 et 10,08 mcg/gramme de tissu frais, c'est-à-dire à des taux variant entre 0,34 et 3,14 fois ceux du sérum prélevé au même

COMPARAISON DES TAUX TISSULAIRES DE DOXYCYCLINE, D'OXYTETRACYCLINE
et DE DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE OBTENUS APRES ADMINISTRATION
ORALE CHEZ LE CHIEN

T I S S U S	Concentration (mcg d'antibiotique par g de tissus 6 heures après la prise		
	VIBRAMYCINE 7,5 mg/kg	OXYTETRAMYCINE 25 mg/kg	D.M.C.T. 15 mg/kg
Poumon	8,6	4,3	2,4
Rein	24,8	11,6	11,7
Coeur	13,1	5	3,3
Foie	18,2	9,6	7,7
Muscle lisse	9,1	5,2	2,9
Muscle strié	8,3	4	2,4
Serum sanguin	6,5	4,2	2,2

T A B L E A U N° 8

CONCENTRATIONS (mcg de Doxycycline/g de tissu) TROIS HEURES APRES
UNE PRISE ORALE DE 7,5 mg/kg

N° du CHIEN	SERUM	BILE	FOIE	REINS	POUMONS
1	2,15	15,5	5,24	5,68	1,69
2		44	6,34	5,85	1,89
3	1,85	20	5,62	2,79	1,69
4	1,85	32,5	5,43	6,35	1,74

T A B L E A U N° 9

moment. Lorsque l'on sait que la fixation de la VIBRAMYCINE aux protéines du sérum est estimée à 82 %, sa concentration dans les tissus est de 1,3 à 17 fois plus forte que celle à l'état libre dans le sérum.

La diffusion de cet antibiotique dans les divers organes est, en conclusion, excellente.

B.- FACTEURS INFLUANT SUR LE MÉTABOLISME

1.- LIPOSOLUBILITE

Selon SCHACH VON WITTENAU et DELAHUNT, la rapidité d'absorption et de diffusion est due à la grande solubilité de la DOXYCYCLINE dans les graisses et les liquides organiques.

Ces auteurs ont montré que la liposolubilité de la VIBRAMYCINE était très élevée, comparée à celle de la tetracycline ou de la demethylchlortetracycline. Il rapporte les résultats suivants en donnant à la liposolubilité de la tetracycline le coefficient 1.

	pH 2	pH 4	pH 5,5	pH 7	pH 8
VIBRAMYCINE	11,6	7,7	6,5	6,0	10,0
D M C T	0,3	1,8	2,5	1,5	0,7
TETRACYCLINE	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

T A B L E A U N° 10

2.- LIAISON AU CALCIUM

Il est intéressant de constater que si la présence dans l'estomac de certains aliments riches en calcium (laitages) s'oppose, dans une certaine mesure, à l'absorption des antibiotiques dont la tendance à "complexer" les ions calcium est

grande, il n'en est pas de même avec la DOXYCYCLINE : sa tendance à la liaison avec le calcium est faible (ROSENBLATT).

Ainsi, alors que la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE en solution aqueuse voit 74,5 % de son activité disparaître par agitation en présence de phosphate de calcium, on ne constate que 19 % de disparition avec la DOXYCYCLINE.

L'importance de ce facteur, évidente en ce qui concerne l'absorption en présence d'aliments, n'est pas négligeable en ce qui concerne le dépôt de l'antibiotique dans les dents du petit enfant au moment de leur formation, dépôt parfois rapproché aux antibiotiques de ce groupe.

3.- LIAISON AUX PROTEINES

La DOXYCYCLINE se fixe aux protéines du sang dans une proportion légèrement supérieure à celle de la tétracycline d'après FABRE et d'après SCHACH VON WITTENAU et YEARY . Les chiffres de ces derniers auteurs sont de 82 % et 80 % alors que ceux de FABRE sont de 31 %.

Les chiffres avancés diffèrent donc dans de très grandes proportions en fonction des méthodes utilisées et il serait audacieux d'en tirer des conclusions décisives.

4.- UNE CONSEQUENCE IMPORTANTE DE LA RAPIDITE D'ABSORPTION :

L'absorption de la VIBRAMYCINE par la muqueuse digestive étant rapide et massive, elle s'effectue presque entièrement dans la première partie de l'intestin grêle; il reste très peu d'antibiotique pour la deuxième partie du grêle et pour le colon ; la perturbation de la flore intestinale saprophyte et symbiotique est ainsi réduite au minimum, ce qui laisse prévoir l'excellente tolérance à la DOXYCYCLINE de l'intestin humain.

C.- EXCRÉTION DE LA DOXYCYCLINE

L'excrétion de la Doxycycline a été étudiée tout particulièrement par FABRE sur des sujets normaux volontaires. Ses travaux ont confirmé ce qu'avaient montré des études effectuées chez l'animal aux Etats-Unis, en Grande Bretagne et en France.

1.- SELLES

Les quantités de DOXYCYCLINE retrouvées dans les selles après ingestion chez l'homme d'une prise unique de 200 mg sont faibles, environ 5 % de la dose absorbée, ce qui est en parfait accord avec l'importante et rapide absorption dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal notée plus haut, et explique la bonne tolérance intestinale.

2.- SALIVE

La concentration salivaire est également assez faible. Elle présente d'importantes variations, mais reste modérée par rapport aux taux sériques (5 à 27 %).

3.- BILE

Les résultats ici sont plus intéressants. Par tubage duodénal, on a pu prélever chez des malades de la bile vésiculaire et y doser la DOXYCYCLINE. Les concentrations, très variables, sont toujours beaucoup plus fortes que les concentrations sériques déterminées au même moment (en moyenne quinze fois). Dans un cas de cholecystectomie, la bile hépatique contenait 13,3 mg/ml de DOXYCYCLINE pour 4,67 mg/ml dans le sérum.

4.- URINE

L'excrétion urinaire de la DOXYCYCLINE observée après administration d'une dose unique de 200 mg met en évidence :

- a.- Une excrétion importante dans les 48 premières heures et se réduisant considérablement par la suite.

- b.- La constance de la concentration de la DOXYCYCLINE dans l'urine durant les 35 premières heures : concentration qui n'est jamais inférieure à 30 mcg/ml.

L'excrétion urinaire a donc lieu surtout pendant les deux premiers jours. A la 72ème heure, les taux sont minimes dans l'urine ; ils le sont également dans le sérum . La DOXYCYCLINE est presque totalement éliminée en trois jours.

A GROTON, aux Etats-Unis, une étude a été faite sur l'élimination comparée de la DOXYCYCLINE, de la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE et de la TETRACYCLINE : quoique portant sur la souris, elle est d'un haut intérêt. Les pourcentages d'élimination urinaire des trois antibiotiques après administration orale par rapport à l'élimination obtenue après administration intra-veineuse, pour des doses équivalentes, sont les suivantes :

DOXYCYCLINE	70 %
DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE	19 %
TETRACYCLINE	13 %

Il ressort de ces chiffres que pour la DOXYCYCLINE, l'élimination urinaire après administration orale s'approche fortement de celle observée après administration intra-veineuse.

Il est intéressant d'étudier la rapidité d'élimination urinaire par la méthode des clearances. ROSENBLATT les a déterminées sur des sujets normaux et a trouvé pour la DOXYCYCLINE une clearance moyenne qu'il évalue à 12 % de celle de la Créatinine, alors que , par les mêmes techniques, la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE donne une clearance égale à 26 % de celle de la Créatinine et que KUNIN indique, toujours par les mêmes techniques, une clearance de 61 % de celle de la Créatinine pour la TETRACYCLINE.

Voici un tableau comparant les clearances urinaires de trois antibiotiques.

(Voir TABLEAU 11)

COMPARAISON DE L'EXCRETION ET DE LA CLEARANCE URINAIRE

de la DOXYCYCLINE, de la TETRACYCLINE et de la D. M. C. T.

	VIBRAMYCINE 200 mg	TETRACYCLINE 500 mg	D M C T 250 mg
Excrétion urinaire en 24/72 heures	% 23/39	48/59	31/43
Clearance urinaire	ml/min. 31	73	35

T A B L E A U N° 11

D'après ROSENBLATT, c'est par l'inégalité des clearances que l'on peut expliquer la plus longue durée de demi-vie de la DOXYCYCLINE par rapport aux autres antibiotiques étudiés.

Mais comment expliquer à son tour cette inégalité ? Il est douteux, écrit ROSENBLATT, que l'on puisse l'expliquer par la petite variation que l'on observe dans la liaison avec les protéines. Il est logique d'après cet auteur d'invoquer la possibilité d'une réabsorption tubulaire. On rejoint ainsi l'explication proposée par FABRE qui estime probable que les tubules rénaux réabsorbent environ les 2/3 de la DOXYCYCLINE par les glomérules. Il en résulte probablement chez l'homme, ajoute FABRE, "une concentration antibiotique exceptionnellement forte dans le parenchyme rénal", ce qui a pu d'ailleurs être observé expérimentalement chez le chien. On peut donc prévoir une action thérapeutique particulièrement efficace de la DOXYCYCLINE dans le traitement des pyélonéphrites.

D'autre part, et ceci est extrêmement important, une forte insuffisance du filtrat glomérulaire sans oligurie ne modifie pas, toujours d'après FABRE, les concentrations sériques, ni le temps de demi-vie de la DOXYCYCLINE. Chez 8 malades à clearance

de créatinine très réduite (14 ml/min. en moyenne), ces valeurs se sont trouvées à peu près identiques à celles des sujets normaux. Ces constatations sont évidemment d'un grand intérêt pour le traitement éventuel par la Doxycycline de sujets à reins défectueux.

5.- LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Dans le liquide céphalo-rachidien, la concentration est toujours faible lorsque les méninges sont intactes ; comme la plupart des antibiotiques, la DOXYCYCLINE ne traverse la barrière hémato-méningée de façon importante qu'en cas d'inflammation des méninges.

6.- P U S

Dans le pus, on a pu mettre en évidence des quantités importantes de DOXYCYCLINE témoignant d'une bonne concentration du foyer infectieux en cet antibiotique.

V.- TOXICITÉ - TERATOLOGIE

Des études expérimentales destinées à déterminer le plus exactement possible la toxicité aiguë et la toxicité chronique de la DOXYCYCLINE pour différentes espèces animales ont été conduites au cours des années 1965, 1966 et 1967 à GROTON, aux Etats-Unis et en France.

De très nombreuses données recueillies, on peut extraire les quelques points suivants qui permettront de définir certaines normes de toxicité et, par suite, d'en tirer des conclusions quant à l'utilisation en thérapeutique humaine.

A.- TOXICITÉ AIGUE

1.- SUR LA SOURIS,

la DOXYCYCLINE s'est montrée extrêmement peu toxique. La DL 50, par voie orale, est de 1650 mg/kg ; par voie intraveineuse, elle est de 244 mg/kg. On sait que, chez l'homme, la dose thérapeutique par voie orale est de 4 mg/kg au maximum.

Il n'est pas sans intérêt de noter que, alors que la D L 50 I.V. est sensiblement équivalente à celle de l'OXYTETRACYCLINE (202 mg/kg), il n'en est pas de même quant à la D L 50 orale (3.800 mg/kg pour l'OXYTETRACYCLINE). C'est certainement à la plus complète absorption de la DOXYCYCLINE par le tube digestif qu'il faut attribuer cette différence.

2.- CHEZ LE RAT,

c'est à 3.000 mg/kg que la D L 50 a été évaluée, par voie orale. Comme on le voit, ces doses sont très élevées et l'on peut considérer la DOXYCYCLINE comme pratiquement dépourvue de toxicité lors d'une administration de courte durée, quelle que soit la dose utilisée.

B.- TOXICITÉ CHRONIQUE

Les effets nocifs éventuels d'une utilisation prolongée de la DOXYCYCLINE à différentes posologies ont fait l'objet d'études particulièrement poussées sur plusieurs espèces animales : rats, chiens et singes.

1.- RATS

Des rats ont été nourris pendant six mois à l'aide de rations les obligeant à absorber selon les lots, 50, 250, 500 mg/kg par jour de DOXYCYCLINE. Par rapport au lot témoin, on ne constate aucune différence en ce qui concerne la mortalité, la courbe de croissance, l'appétit, les hémogrammes, les valeurs des normes urinaires ou sanguines : transaminases glutamino-oxaloacétiques (S G O T), transaminases glutamino-pyruviques (S G P T). Après sacrifice des animaux, aucune anomalie histologique ne fut mise en évidence, si ce n'est, chez les rats soumis à la dose très élevée de 500 mg/kg une surcharge pigmentaire brune de l'épithélium de vésicules des thyroïdes, ce qui est d'ailleurs habituellement constaté avec les antibiotiques du groupe des Tétracyclines.

2.- CHIENS

Des chiens beagles ont été traités à différentes doses de DOXYCYCLINE 10 mg/kg, 50 mg/kg et 100 mg/kg pendant des périodes allant jusqu'à 5 mois (Etats-Unis) et 12 mois (France).

Aucune mortalité ne fut enregistrée et aucune anomalie cliniquement décelable ne put être mise en évidence chez aucun animal à l'exception de quelques vomissements chez les chiens soumis aux fortes doses pendant les premiers jours de l'expérimentation. De plus chez les chiens soumis aux doses faibles (qui se trouvent être déjà des doses largement supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine), aucune anomalie biologique ne fut observée.

Il faut atteindre les doses de 50 mg/kg et le plus souvent de 100 mg/kg administrées pendant plusieurs mois pour constater une légère élévation des transaminases, surtout de la S G P T.

Il est intéressant de noter que dans l'expérimentation conduite aux Etats-Unis la fonction thyroïdienne mesurée à l'aide de l'Iode 131 ne subit aucune altération tout au long de l'année d'étude, quelle que fût la dose utilisée.

Lors des examens histologiques effectués sur les animaux sacrifiés en fin de traitement, on constata les altérations suivantes :

Les thyroïdes des chiens soumis aux doses fortes (100 mg/kg) pendant quatre mois (France) et celles des chiens soumis aux diverses posologies pendant un an (Etats-Unis) présentaient la surcharge pigmentaire brune de l'épithélium des vésicules déjà constatée chez les rats et constatée également lors d'expérimentations conduites avec des antibiotiques du même groupe.

Le foie de l'un des chiens ayant reçu 100 mg/kg pendant un an et celui de l'un des chiens ayant reçu cette même dose pendant quatre mois montraient une légère prolifération des canalicules biliaires à la périphérie des lobules. Les foies des autres chiens soumis à la forte dose étaient normaux.

Enfin, une vaso-dilatation et quelques points de nécrose de la muqueuse du pylore et du fond furent constatées chez quelques chiens ayant absorbé 100 mg/kg ainsi qu'une légère fluorescence des os et des dents.

3.- SINGES

Aux laboratoires de GROTON (U.S.A.), on a pu soumettre des singes à l'administration orale de 25 mg/kg et 50 mg/kg pendant deux mois ; toutes les déterminations biologiques, y compris les tests hépatiques, S G O T, S G P T et phosphatases alcalines restèrent normales. Après sacrifice, les seules anomalies constatées furent une légère coloration brune des vésicules des thyroïdes et une légère fluorescence des os en lumière ultra-violette.

Comme on peut le constater, il faut des doses très importantes de DOXYCYCLINE administrées pendant de très longues périodes pour faire apparaître des modifications histologiques peu nombreuses et peu significatives (la coloration brune des vésicules thyroïdiennes due probablement à une chélation par l'iode n'entraîne pas de troubles fonctionnels chez les animaux.)

C. RECHERCHE D' EFFETS TÉRATOGENES

Les études de tératologie concernant la DOXYCYCLINE ont été effectuées d'une part à GROTON (U.S.A.) selon les techniques exigées par la Food and Drug Administration, sur rats, lapins et singes, et, d'autre part, à AMBOISE, selon les méthodes recommandées par les autorités sanitaires françaises, sur souris, rats et lapins.

Ce sont donc quatre espèces animales qui ont été soumises aux essais, dont deux l'ont été deux fois en des laboratoires différents et selon des techniques non exactement identiques. Les conclusions de ces études peuvent être considérées comme représentant les résultats les plus sûrs que l'on puisse obtenir dans ce domaine.

La VIBRAMYCINE n'a laissé déceler aucun effet, ni sur la morphologie des foetus, ni sur leur nombre, ni sur leurs possibilités de survie, ni sur leur croissance ou leur comportement pendant la période au cours de laquelle ils ont pu être examinés.

UTILISATION
de la
DOXYCYCLINE

EN

PATHOLOGIE INFECTIEUSE RESPIRATOIRE

CHEZ L'ADULTE

1.- LE TERRAIN

Quarante-cinq malades atteints d'affections respiratoires diverses ont été soumis en milieu hospitalier au traitement par la DOXYCYCLINE.

Parmi ces malades, 31 sont de sexe masculin, alors que l'on n'en dénombre que 14 du sexe féminin.

Leur âge moyen est de 56 ans. Cinq d'entre eux ont moins de 35 ans, et 10 plus de 70 ans.

La répartition entre les malades atteints d'affections respiratoires aiguës, et ceux atteints d'affections respiratoires chroniques s'établit de la manière suivante :

20 affections aiguës (Pneumonie, Bronchite,
Pneumopathie virale)

et 25 affections chroniques (Bronchite chronique, asthme,
Scléro-emphysème, silicose,
Cancer broncho-pulmonaire).

Dans de nombreux cas, en particulier au cours des affections chroniques, une ou plusieurs prescriptions d'antibiotiques existaient dans les antécédents des malades.

II.- MODALITÉS DU TRAITEMENT

La DOXYCYCLINE fut administrée sous forme de gélules dosées à 100 mg.

En règle générale, la posologie fut établie ainsi : une dose d'attaque de 200 mg, soit 2 gélules le premier jour, en deux prises séparées, puis une dose d'entretien de 100 mg, soit une gélule par jour les jours suivants, prise le matin.

Parfois, une modification de cette posologie s'avéra nécessaire, en raison de la nature de l'affection et de la gravité des symptômes. C'est ainsi que, dans neuf cas, la posologie d'attaque dut être augmentée à 300 mg par jour, pendant 1, 2 ou 3 jours. Dans un cas, cette dose de 300 mg pendant 24 heures fut suivie d'une dose de 200 mg pendant deux jours. Ensuite, dans tous ces cas, la posologie d'entretien de 100 mg fut poursuivie. Les doses quotidiennes de 300 mg furent toujours réparties dans la journée en trois prises.

Une prolongation de la posologie d'attaque de 200 mg fut nécessaire dans trois cas pendant deux ou quatre jours.

La durée du traitement se répartit comme suit :

⋈ 8 jours	=	3 cas
de 8 à 15 jours	=	36 cas
⋈ 15 jours	=	6 cas

Il est à noter d'emblée qu'en aucun cas il ne fut adjoint de ferments lactiques à ce traitement antibiotique, de même qu'aucune précaution diététique ne fut adoptée. Cependant, les autres traitements nécessaires à leur état furent poursuivis chez les malades pour lesquels ils avaient été prescrits auparavant : tonicardiaques, diurétiques, sédatifs, eupnéisants.

III.- LES OBSERVATIONS

Les observations numérotées de 1 à 45 sont classées en deux tableaux :

Le TABLEAU A concerne les affections respiratoires aiguës,

Le TABLEAU C, les affections chroniques.

Au sein du TABLEAU C, nous distinguons les bronchorrhées survenant d'une part sur poumons sains (C_1), d'autre part, sur poumons antérieurement atteints (C_2).

Dans ces deux tableaux, sont résumées symboliquement les évolutions cliniques, biologiques et radiologiques.

Les données cliniques comprennent la température, l'expectoration, et les signes physiques d'examen.

Les examens biologiques groupent les numérations et formules sanguines, les examens cyto-bactériologiques des crachats, et les vitesses de sédimentation. Nous avons, en outre, réuni 10 résultats d'antibiogrammes.

Les examens radiologiques sont, dans la plupart des cas, au nombre de deux : l'un à l'entrée du malade en milieu hospitalier, l'autre à la fin du traitement.

Les symboles utilisés sont :

- ++ pour un résultat satisfaisant,
- + pour un effet notable,
- O pour un effet nul,
- ↗ pour une aggravation.

Pour chaque observation, nous résumons les conclusions en qualifiant le résultat de BON, INCOMPLET ou ECHEC.

Pour qualifier un résultat de "BON", nous avons exigé la réunion d'un certain nombre de critères évolutifs favorables : cliniques, biologiques et radiologiques. C'est ainsi que l'apyrexie a dû être obtenue en trois ou quatre jours, que l'expectoration a diminué d'abondance et perdu son caractère purulent, que les signes respiratoires se sont amendés ou que l'on a abouti à la restitution à l'état respiratoire antérieur. La leucocytose et la vitesse de sédimentation se sont normalisées; enfin, les contrôles radiologiques ont montré la disparition des images initiales.

Les résultats INCOMPLETS regroupent les cas où l'amélioration n'a été que partielle ou dissociée, dans les domaines clinique, biologique ou radiologique.

L'ECHEC réunit des critères à la fois cliniques : défervescence thermique non obtenue ou trop lentement, pas d'amélioration de l'expectoration ni des signes respiratoires ; biologiques : persistance de l'accélération de la vitesse de sédimentation, de l'hyperleucocytose; et enfin radiologiques : persistance ou extension des images initiales.

TABLEAU A

AFFECTIONS AIGUES

N°	Age	Sexe	Diagnostic	Posologie		Durée	Evolution			Conclusion
				Att.	Entr.		Clin	Biol	Rad.	
1	26	F	Foyer pulmonaire de la base droite	200	100	9	+	+	+	BON
2	32	M	Foyer de la base droite	200	100	10	+	+	++	BON
3	29	M	Bronchite aigue	200	100	11	++	+	+	BON
4	40	M	Broncho-pneumopathie aigue	300 200	100	14	+	+	+	BON
5	38	M	Pneumopathie virale	200	100	8	+	+	+	BON
6	59	M	Pneumopathie aigue chez un éthylique	300	100	11	+	+	++	BON
7	28	F	Pneumonie lobe inférieur droit	300	100	8	0	+	+	BON
8	72	F	Pneumopathie aigue chez Insuff. cardiaque	200	100	10	0	+	+	BON
9	63	M	Infection bronchique aigue	200	100	10	+	+	0	BON
10	49	M	Pneumopathie aigue chez un éthylique	300	100	11	0	+	+	BON
11	70	M	Pneumonie lobe inférieur droit	200	100	16	+		+	BON

T A B L E A U A (suite)

N°	Age	Sexe	Diagnostic	Posologie		Durée	Evolution			Conclusion
				Att.	Entr.		Clin	Biol.	Rad.	
12	57	M	Pneumopathie aigue de la base droite.	200	100	10	+	0	+	BON
13	63	F	Infection bron- chique aigue.	200	100	10	+	+	+	BON
14	70	M	Bronchite aigue	200	100	9	+	+	0	BON
15	76	M	Pneumopathie G	300	100	18	0	+	0	INCOMPLET
16	25	M	Pneumonie sommets D	300	100	13	+	+	+	BON
17	61	F	Bronchite aigue	200	100	9	+	+	+	BON
18	70	F	Bronchite aigue	200	100	9	+	+	+	BON
19	71	F	Surinfection bron- chique d'une pneumopathie virale	200	100	9	+	+	0	BON
20	72	F	Bronchite aigue	200	100	10	+	0	+	BON

TABLEAU C1 AFFECTIONS CHRONIQUES POUMONS SAINS

N°	Age	Sexe	Diagnostic	Posologie		Durée	Evolution			Conclusion
				Att.	Entr		Clin	Biol	Rad.	
21	62	M	Bronchite chronique poussée aigue	200 x 4	100	15	+	+	+	BON
22	52	M	Asthme surinfecté	200	100	9	++	+	+	BON
23	73	F	Infection bronchique chez bronchit. chron.	200	100	13	+	0	+	BON
24	76	F	Bronchite chronique surinfectée	200	100	12	+	+	+	BON
25	61	M	Bronchite chronique Poussée aigue	200	100	12	+	+	0	BON
26	61	M	Asthme surinfecté	200	100	10	+	+	+	BON
27	59	M	Poussée de bronchite chez bronchit. chron.	200	100	15	0	+	+	INCOMPLET
28	66	M	Infection bronchique chez bronchit. chron.	200	100	13	0	+	+	BON
29	61	M	Surinfection bronchique chez bronchit. chronique	200	100	9	+	+	+	BON
30	41	M	Asthme surinfecté	200	100	9	+	+	0	BON

T A B L E A U C₁ (suite)

N°	Age	Sexe	Diagnostic	Posologie		Durée	Evolution			Conclusion
				Att.	Entr		Clin	Biol	Rad.	
31	40	M	Bronchit. chron. Ethylique. Surinfection bronchique	200	100	13	0	+	+	BON
32	53	M	Surinfection bronchique chez bronchiteux chronique	200	100	14	+	0	+	BON

T A B L E A U C₂

AFFECTIONS CHRONIQUES - POUMONS ATTEINTS

N°	Age	Sexe	Diagnostic	Posologie		Durée	Evolution			Conclusion
				Att.	Entr		Clin	Biol	Rad.	
33	60	F	Surinfection bronchique sur scléro- emphysème.	200	100	9	+	+	+	BON
34	53	M	Infection pulmonaire chez un silicotique	300	100	15	+	+	+	BON
35	62	M	Sclero-emphysème surinfection bronchique	200	100	12	+	+	0	BON
36	56	M	Infection bron- chique chez emphysémateux	200	100	11	+	+	0	BON
37	76	F	Surinfection d'un oedème subaigu du poumon	200 x 5	100	14	↗	↗	0	ECHEC
38	58	M	Broncho - emphysème Poussée infectieuse	200	100	8	++	+	+	BON

T A B L E A U C₂ (suite)

N°	Age	Sexe	Diagnostic	Posologie		Durée	Evolution			Conclusion
				Att.	Entr		Clin	Biol	Rad.	
39	49	M	DDB Infect. broncho-pulm. avec atélectasie lobaire poumon droit.	200	100	13	0	↗	0	ECHEC
40	53	M	Infection bronchique chez un ancien tuberculeux	200	100	12	+	+	+	BON
41	61	F	Scléro-emphysème Poussée infectieuse	300	100	14	+	+	+	BON
42	52	M	Cancer broncho-pulmonaire surinfecté	300 x 3	100	16	0	+	+	INCOMPLET
43	53	M	Surinfection d'un broncho-emphysème	200	100	11	0	+	+	BON
44	59	M	Tuberculose pulm. stabilisée Infection bronchique	200	100	11	0	+	+	BON
45	59	F	Scléro-emphysème surinfection bronchique	200	100	10	+	+	+	BON

Parmi ces 45 observations, isolons une observation de chaque type d'affection :

une affection aiguë (N°4),
une affection chronique sur poumon sain (N°27),
et une affection chronique sur poumon
antérieurement atteint (N°39)

Nous avons également sélectionné ces trois observations, de manière à présenter un exemple de bon résultat, un exemple de résultat incomplet, et un échec thérapeutique.

O B S E R V A T I O N N° 4

BRONCHO-PNEUMOPATHIE AIGUE

Monsieur D ...

Cet homme de 40 ans, sans antécédents pulmonaires notables, entre dans le Service pour une élévation thermique brutale à 39° et une toux fréquente.

L'examen clinique retrouve un syndrome de condensation de la base droite. La radiographie permet de mettre en évidence un foyer de condensation mal limité de la base droite.

La vitesse de sédimentation est très accélérée à 102mm à la première heure, et la numération révèle une hyperleucocytose à 14.800 avec 83 % de polynucléaires neutrophiles. L'examen cyto-bactériologique des crachats isole un streptocoque se révélant par antibiogramme sensible à la DOXYCYCLINE.

La DOXYCYCLINE est administrée à la dose de 300 mg le premier jour, puis 200 mg pendant deux jours, enfin la dose d'entretien de 100 mg est poursuivie durant 11 jours.

L'apyrexie est obtenue au quatrième jour. Les signes cliniques de condensation disparaissent rapidement, et la guérison radiologique est obtenue en treize jours.

La vitesse de sédimentation revient à la normale (7 mm à la première heure); la leucocytose se normalise à 6.700 avec 66 % de polynucléaires neutrophiles.

La guérison est complète après quatorze jours de traitement. Aucun incident n'est à signaler.

O B S E R V A T I O N N° 2 7

POUSSEE DE BRONCHITE CHEZ UN BRONCHITIQUE

CHRONIQUE

Monsieur M

Ce malade de 59 ans, bronchitique chronique, est admis pour une fièvre à 38°8, une accentuation de la dyspnée, une expectoration purulente. Il existe à l'examen du thorax des râles bronchiques bilatéraux. La radiographie met en évidence une accentuation des travées hilo-diaphragmatiques et des opacités non homogènes des bases.

Dans les orachats sont retrouvés des streptocoques et des staphylocoques. La leucocytose est à 14.000 avec 74 % de polynucléaires neutrophiles, la vitesse de sédimentation est accélérée à 26 mm à la première heure.

La DOXYCYCLINE est administrée à raison de 200 mg le premier jour, puis 100 mg par jour pendant 14 jours.

L'évolution se fait vers une diminution de la dyspnée, la disparition de la purulence de l'expectoration et des signes cliniques d'auscultation. Cependant, l'apyrexie n'est obtenue qu'au bout de sept jours. De même, la vitesse de sédimentation demeure à 12 mm à la première heure. La leucocytose revient à 6.800 avec 61 % de polynucléaires neutrophiles. La radiographie de contrôle objective la disparition des opacités.

La dissociation de ces résultats motive la classification de cette observation parmi les résultats incomplets.

Aucun incident n'est à signaler au cours du traitement.

O B S E R V A T I O N N° 3 9

DILATATION DES BRONCHES - INFECTION BRONCHO-PULMONAIRE AVEC

ATELECTASIE LOBAIRE AU SEIN DU POUMON DROIT

Monsieur C ...

Monsieur C ..., âgé de 49 ans, porteur d'une dilatation des bronches, est admis pour une abondante expectoration purulente, avec dyspnée et élévation thermique à 38°7. L'examen retrouve des râles bronchiques diffus.

La radiographie simple met en évidence une accentuation des ombres broncho-vasculaires et une condensation rétractile du lobe moyen droit. La bronchographie lipiodolée datant d'un an, révélait la prédominance droite des lésions.

A l'examen des crachats, un staphylocoque et un *Proteus* sont isolés au sein d'une flore microbienne riche. La leucocytose est à 22.600 avec 75 % de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est modérément accélérée à 22 mm à la première heure.

Après une dose d'attaque de 200 mg, puis une dose d'entretien de 100 mg, maintenue douze jours, aucune amélioration clinique ni radiologique n'est constatée. La leucocytose a augmenté à 25.600 avec 75 % de polynucléaires neutrophiles ; la vitesse de sédimentation est restée élevée.

La relève thérapeutique est alors prise par une association de pénicilline et de colimycine à la dose de 3 millions d'unités, qu'il faut poursuivre quinze jours pour voir s'amender les signes.

Il s'agit donc d'un échec du traitement par la DOXYCYCLINE.

Aucun incident d'intolérance n'est cependant à déplorer au cours de ce traitement.

IV.- T O L E R A N C E

Sur l'ensemble de notre étude, la tolérance s'est avérée très bonne.

Aucun trouble intestinal majeur n'a été observé malgré l'absence de précautions diététiques et l'abstention de ferments lactiques.

Le seul incident à noter est l'apparition de nausées chez une malade de 60 ans, au deuxième jour du traitement (Observation N°33). L'administration d'antispasmodiques a permis la poursuite du traitement sans aucune interruption, et sans voir aucun incident se reproduire. Il est à signaler que cette malade présentait un passé bilio-hépatique chargé.

Aucune réaction toxique ni allergique n'a été relevée chez nos 45 malades.

Concernant la tolérance biologique, notre attention s'est portée sur la recherche d'une éventuelle élévation de l'éosinophilie en fin de traitement, car d'autres travaux en avaient révélé la possibilité. Dans un cas, elle s'est trouvée augmentée à 3 % (Observation N°5). D'autre part, une éosinophilie à 4 % a été notée chez un autre malade (Observation N°30), mais il s'agissait d'un asthmatique ancien, dont l'éosinophilie était également à 4 % avant le début du traitement par la DOXYCYCLINE.

DISCUSSION
DE
L'ETUDE CLINIQUE

I.- DISCUSSION DE L'EFFICACITÉ

D U

TRAITEMENT PAR LA DOXYCYCLINE

Dans notre étude, l'efficacité globale du traitement par la DOXYCYCLINE s'élève à 89 % de bons résultats.

Nous avons, en effet, relevé 40 cas de bons résultats, 3 résultats incomplets et 2 échecs du traitement. Il convient cependant, sur le plan de l'efficacité, de distinguer les résultats au sein de la classification que nous avons adoptée, suivant qu'ils concernent des affections respiratoires aiguës, ou des bronchorrhées chroniques survenant d'une part sur poumon sain, d'autre part sur poumon antérieurement atteint.

(A) Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le traitement des affections aiguës.

En effet, sur 20 malades, il n'a été constaté qu'un résultat incomplet, soit 95 % de succès thérapeutique.

La durée du traitement s'échelonne sur 8 à 18 jours ; la posologie a dû être majorée d'emblée dans six cas devant la symptomatologie présentée par les malades.

Le résultat incomplet concerne une pneumopathie gauche, au cours de laquelle la régression des signes cliniques s'est faite lentement, et la guérison radiologique n'a pu être obtenue que tardivement (au 16ème jour).

(B) Dans le traitement des bronchorrhées chroniques sur poumons sains, les résultats sont dans l'ensemble également satisfaisants puisque, sur 12 malades, il existe 11 bons résultats, soit 91 % de succès.

La durée du traitement a varié de 9 à 15 jours ; la posologie n'a jamais été majorée d'emblée, mais la dose d'attaque a dû être prolongée quatre jours dans un cas.

(Observation N° 21)

Dans 8 cas, l'expectoration persistait à la fin du traitement, mais avait perdu son caractère purulent.

Le résultat incomplet concerne une poussée aigue chez un bronchitique chronique dont l'amélioration clinique a été retardée (Observation N°27).

(C) Dans le groupe des bronchorrhées chroniques survenant sur poumons antérieurement atteints, les résultats sont un peu moins satisfaisants. En effet, sur 13 cas, seuls 10 bons résultats ont été dénombrés, les autres se résumant à un résultat incomplet et deux échecs. Le succès thérapeutique est donc de 76 %.

La posologie d'attaque a été augmentée dans trois cas et prolongée dans deux. La durée du traitement s'est répartie entre 8 et 16 jours.

Le résultat incomplet concerne un cancer broncho-pulmonaire surinfecté dont l'amélioration clinique et radiologique ne s'est manifestée que lentement (Observation N°42).

Deux observations peuvent être considérées comme des échecs thérapeutiques. Il s'agit d'une part (Observation N°37) de la surinfection d'un oedème subaigu du poumon, pour laquelle la thérapeutique n'a entraîné aucune amélioration radiologique, et même a laissé s'installer une accentuation des signes cliniques et des perturbations biologiques. L'autre observation (N°39) concerne une infection broncho-pulmonaire survenue chez un malade porteur d'une dilatation des bronches, avec atelectasie lobaire, au sein du poumon droit. Il n'a pu être constaté en fin de traitement aucune amélioration clinique ni radiologique ; les anomalies biologiques se sont même accentuées.

Il faut noter que, dans les deux cas, les malades avaient dans leurs antécédents plusieurs prescriptions d'antibiotiques pouvant expliquer une résistance des germes.

La DOXYCYCLINE s'est donc montrée, dans l'ensemble, d'une efficacité remarquable, chaque fois que l'infection se présentait sur un poumon dépourvu de lésions préexistantes. La guérison a été plus difficile à obtenir chez les malades porteurs de lésions pulmonaires antérieures.

II.- PLACE DE CE TRAITEMENT PAR LA DOXYCYCLINE DANS L'ANTIBIOTHERAPIE EN PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

Plusieurs facteurs se conjuguent pour rendre difficile le traitement des affections respiratoires en milieu citadin. Ce sont principalement la pollution atmosphérique, la situation géographique de la plupart des villes, et l'intoxication tabagique retrouvée chez la majorité des malades. Sur ces facteurs, nos possibilités thérapeutiques sont malheureusement pauvres, mais c'est sur le facteur surinfection que l'action peut efficacement se porter.

Etant donnée la diversité de la flore microbienne retrouvée dans la plupart des examens cyto-bactériologiques des crachats, les tétracyclines ont d'emblée paru pouvoir jouer un rôle important dans l'antibiothérapie en pathologie respiratoire. En effet, par leur spectre étendu aux différentes souches pathogènes courantes, par leur facilité de prescription par voie orale, leur maniabilité, elles occupent une place prépondérante dans le cadre de la thérapeutique des infections respiratoires, et tout particulièrement en médecine pratique courante.

Les limites d'utilisation des tétracyclines tiennent à la résistance de quelques germes, en particulier le *Proteus*, le *Staphylocoque doré*, le *Pseudomonas aeruginosa*, et à l'activité limitée pour *E. Coli* et l'entérocoque.

C'est ici que se situe l'apport nouveau de la DOXYCYCLINE dans le groupe des Tétracyclines : d'une part, par l'élargissement du spectre déjà étendu des Tétracyclines (aux *Staphylocoque doré* et *Pseudomonas* en particulier), par l'efficacité obtenue - comme l'avaient suggéré les expérimentations *in vitro* - avec des concentrations souvent inférieures à celles utilisées avec les autres antibiotiques du groupe ; d'autre part, par la rapidité d'absorption digestive, permettant des taux sanguins précoces, élevés et prolongés, et par la rapide diffusion dans les divers organes ; enfin, par l'élimination très retardée de la DOXYCYCLINE justifiant la prise quotidienne unique.

Il faut rappeler à l'avantage de la DOXYCYCLINE sa parfaite tolérance, tant digestive - puisque sur 45 observations, nous n'avons rencontré qu'un incident digestif mineur - que biologique - puisqu'il n'a été relevé qu'un cas d'augmentation discrète de l'éosinophilie sanguine.

CONCLUSIONS

Nous rapportons, au terme de cette étude clinique, les résultats de l'utilisation en milieu hospitalier, chez 45 adultes, de la DOXYCYCLINE, nouvel antibiotique oral du groupe des Tétracyclines.

Parmi ces malades, 20 étaient atteints d'affections respiratoires aiguës (pneumopathie virale, bronchite, pneumonie) et 25 de bronchorrhées chroniques survenant, soit sur poumons sains, soit sur poumons antérieurement atteints.

La DOXYCYCLINE fut administrée à ces malades sous forme de gélules dosées à 100 mg, suivant la posologie de 200 mg le premier jour en deux prises, et 100 mg les jours suivants en une seule prise, posologie qui s'avéra suffisante dans la majorité des cas. Cependant, ces doses peuvent être modifiées en raison de la gravité de l'infection ou de la nature du germe en cause. Ainsi, dans 9 cas, nous avons été conduits à majorer la posologie d'attaque à 300 mg, et dans 3 cas, à prolonger durant plusieurs jours la dose de 200 mg.

L'efficacité du produit expérimenté paraît certaine, puisque le pourcentage global de bons résultats s'élève à 89 %. Les meilleurs résultats de notre étude ont été obtenus dans le traitement des affections respiratoires aiguës et dans le traitement des bronchorrhées chroniques sur poumons sains. Lorsque nous avons utilisé la DOXYCYCLINE pour traiter des bronchorrhées chroniques survenant sur poumons antérieurement atteints, le résultat a été dans l'ensemble plus difficile à obtenir, nécessitant, soit l'augmentation de la posologie, soit la prolongation du traitement. Cependant, hormis les deux cas d'échec thérapeutique imputables à la résistance des germes, les résultats ont été satisfaisants.

La tolérance nous a paru excellente :

- tant digestive, puisqu'il n'a été en aucun cas administré de ferments lactiques, et que nous n'avons relevé qu'un incident digestif mineur : des nausées au deuxième jour du traitement, qui n'ont d'ailleurs pas entraîné l'interruption du traitement ;
- que biologique, puisqu'une augmentation des éosinophiles, déjà signalée pour d'autres antibiotiques, n'a été retrouvée qu'une fois.

Parmi le groupe étendu des Tétracyclines, nous avons consacré notre étude à la nouvelle venue : la DOXYCYCLINE, qui est originale par plusieurs caractères :

- sa posologie en une prise quotidienne, rendue possible par son absorption digestive et son métabolisme assurant une concentration sanguine longtemps bactériostatique, et un taux tissulaire élevé et prolongé ;
- son spectre très large s'étendant dans certains cas à des germes résistant aux autres Tétracyclines ;
- enfin son absence de toxicité et sa très bonne tolérance digestive.

Tout particulièrement en pathologie respiratoire où les cures antibiotiques doivent souvent être prolongées, il nous a paru intéressant de pouvoir disposer d'un antibiotique administrable par voie orale en une seule prise quotidienne, d'une faible dose, étendant son efficacité à un très large spectre, et d'une excellente tolérance.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le PRESIDENT DE LA THESE :

Le DOYEN de la FACULTE
de MEDECINE de PARIS :

CH. C O U R Y

G. B R O U E T

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

BIBLIOGRAPHIE

AITCHISON W.R.C., GRANT I.W.B., GOULD J.C.

Antibiotics in the treatment of acute exacerbations
in chronic bronchitis.

Prepublication. Mars 1968.

BERTOYE A., BERTRAND J.L., BOLOT J.F., BERNARD J.P., BOULETREAU P.

Etude d'un nouvel antibiotique : la DOXYCYCLINE.

Lyon-Médical, 6 Octobre 1968.

CAHEN R. Métabolisme comparé de quatre Tétracyclines.

Soc. Biol. Séance du 25-11-1967.

CHAPMAN T.T. Air pollution and the forced expiration - volume in
chronic bronchitis.

Irish Journal Med. Avril 1965.

DIMMLING TH. Bakteriologische Untersuchungen über Resorption und
Exkretion so wie über das Wirkungsspektrum von alpha-
6-Desoxyoxytetracyclin.

Med. Klinik 1967 - 62 : 1269.

DIMMLING TH. Recherches bactériologiques expérimentales sur l'al-
pha-6-desoxyoxytetracycline.

Vème Congrès International de Chimiothérapie.
VIENNE, 1967.

ENGLISH A.R. Alpha-6-Deoxytetracycline : some biological properties.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1966.

ENGLISH A.R., LYNCH J.E.

Alpha-6-deoxy-oxytetracycline.

Activity in chemotherapeutic studies in the mouse.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1967.

FABRE J., PITTON J.S., KUNZ J.P.

Distribution and Excretion of DOXYCYCLINE in man.

Chemiotherapia (Basel) 1966.

FABRE J., PITTON J.S., VIRIEUX C., LAURENCET F.L., BERNHARDT J.P.,
GODEL J.C.

La DOXYCYCLINE, distribution et excrétion d'un
nouvel antibiotique à large spectre chez l'homme.

Journal Suisse de Médecine, 1967.

FABRE J., PITTON J.S., VIRIEUX C., LAURENCET F.L.

Comportement de la DOXYCYCLINE chez l'homme.

Symposium sur la Vibramycine, BERNE, Déc.1967.

GREGOIRE J., LAROCHE C.

Essai clinique de la DOXYCYCLINE.

La Vie Médicale - Thérapeutique - 15 Sept. 1968.

HAEMMERLI U.P., BAUMANN P.C.

La Vibramycine à la Clinique Universitaire de
ZURICH.

Symposium sur la Vibramycine, BERNE, Déc.1967.

HANY A., PETITE J., ROBERT M., FABRE J.

Expériences cliniques avec la DOXYCYCLINE.

Symposium sur la Vibramycine, BERNE, Décembre 1967.

HANY A., PETITE J., ROBERT M., FABRE J.

La DOXYCYCLINE en clinique.

Praxis 1968, N°2.

HIRSCH H.A., FINLAND M.

Antibacterial activity of serum of normal subjects after oral doses of demethyltetracycline, chlortetracycline and oxytetracycline.

N. English Med. J.M., 1959.

KUNIN C.M. Comparative serum binding, distribution and excretion of tetracycline and a new analogue, methacycline.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962.

LENG-LEVY J., AUBERTIN J., MARION J., LENG B., MAGENDIE P., BLEIN J.P.

Essai clinique d'un nouvel antibiotique : la DOXYCYCLINE.

BORDEAUX-Medical, Avril 1968.

LEY H. Klinische Erprobung von DOXYCYCLIN bei unspezifischen Infekten.

Med. Klin. 1967.

MANNES P., DERRICKS R., MOENS R.

Clinical study of DOXYCYCLINE or VIBRAMYCIN in broncho-pulmonary pathology.

V^e Congrès International de Chimiothérapie.
VIENNE, Juin 1967.

MIGLIARDI J.R.

A summary of the effectiveness and safety of Vibramycin in the treatment of 1.083 patients in the United States.

Symposium International sur la Vibramycine.
BUENOS AYRES - Juin 1967.

MONNIER J., BOURSE R., ONFRAY J.

DOXYCYCLINE : Activité bactériostatique in vitro
et taux sériques chez l'homme.

Antibiotica - Décembre 1966.

MONNIER J., BOURSE R.

Un antibiotique longue durée par voie orale :
La DOXYCYCLINE.

Entretiens de BICHAT, 1967.

PEZZI R., RENZINI G., SIMONETTI N.

Alpha - 6 - Deoxy - 5 - Oxytetracycline : action on
coagulase production by staphylococcus aureus.

Antibiotica 1966."

SCHACH von WITTENAU M., BEEREBOOM J.J., BLACKWOOD R.K., STEPHENS
C.R.

6 - deoxytetracyclines stereochemistry.

J. Amer. Chem. Soc. 1962.

SCHACH von WITTENAU M., YEARY R.

The excretion and distribution in body fluids of
tetracyclines after intraveinuous administration to
dogs.

J. Pharm. and Exper. Therap. 1963.

SCHACH von WITTENAU M., DELAHUNT, C.S.

The distribution of tetracyclines in tissues of
dogs after repeated oral administration.

J. Pharm. and Exper. Therap. 1965.

SCHACH von WITTENAU M., MIGLIARDI R.

Les propriétés pharmacocinétiques de la DOXYCYCLINE
chez l'homme.

Vème Congrès International de Chimiothérapie.
VIENNE, 1967.

WAREMBOURG H., DELOMEZ M.

Expérimentation clinique d'une nouvelle tetracycline :
la VIBRAMYCINE.

LILLE-Médical, 1968, Tome XIII.

WILLIAMSON G.M. L'activité "in vitro" de la Vibramycine.

Symposium sur la Vibramycine - BERNE - Déc.1967.

WILLIAMSON G.M. New ressource in antibiotic therapy

Symposium sur la Vibramycine, BUENOS AIRES,

Juin 1967.
